

揭示深层脑刺激的作用机制：激活，抑制或两者

Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both

Cameron C. McIntyre^a, Marc Savasta^b, Lydia Kerkerian-Le Goffc, Jerrold L. Vitek^{a,*}

^a*Department of Neurology, Emory University School of Medicine, Woodruff Memorial Research Building, Suite 6000, 1639 Pierce Drive, Atlanta, GA 30322, USA*

^b*Neurochimie et Neuroplastiste' Fonctionnelles, INSERM U318, Universite' Joseph Fourier, CHU de Grenoble, Departement de Neurologie, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France*

^c*Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Fonctionnelle, CNRS, 31 Chemin Joseph Aiguier, 13402 Marseille Cedex 20, France*

Accepted: 2004 by Clinical Neurophysiology

(translated by zang jie)

摘要：丘脑或基底神经节的高频深部脑刺激（DBS）代表了一种有效的临床技术，可用于治疗几种难治性运动障碍。但是，对负责 DBS 治疗作用的机制的了解仍然难以捉摸。这篇综述的目的是解决我们目前对中枢神经系统内高频刺激的影响的认识，并回顾该知识对揭示 DBS 机制的功能含义。已开发出四个通用假设来解释 DBS 的机制：去极化阻滞，突触抑制，突触弱化和刺激诱导的病理网络活动调节。使用功能成像，神经化学，神经记录和神经建模实验的结果，我们解决了一般假设，并试图调和那些被认为是矛盾的结果。我们的分析表明，刺激引起的病理网络活动的调节代表了 DBS 的最可能机制。然而，尚有几个建立在 DBS 与治疗效果之间的问题未解决。

关键词：运动障碍帕金森氏病；原发性震颤；肌张力障碍；高频刺激；丘脑；基底神经节

1、引言

深部脑刺激（DBS）的现代时代始于 1980 年代后期，当时 Benabid 及其同事在法国格勒诺布尔大学（University of Grenoble）开展了开拓性工作（Benabid 等，1987，1991）。他们认识到，慢性高频刺激（HFS）的临床益处类似于外科手术损伤所实现的益处，从而转变了功能神经外科手术治疗运动障碍的用途（Gross and Lozano，2000）。丘脑 DBS 治疗顽固性震颤实际上已经取代了丘脑的消融性病变（Benabid 等，1996）。此外，在治疗帕金森氏病（PD）的主要运动特征（静息性震颤，僵硬，运动迟缓）时，丘脑底核（STN）或内苍白球（GPi）的 DBS 在很大程度上取代了苍白球切开术（Obeso 等，2001）。此外，多项先导研究已经开始研究 DBS 在肌张力障碍中的作用（Coubes 等，2000；Yianni 等，2003），癫痫症（Hodaie 等，2002）和强迫症（OCD）（Gabriels 等，2003）。

DBS 的一般治疗刺激参数（单极阴极；1-5V 刺激幅度；60-200ms 刺激脉冲持续时间；120-180Hz 刺激频率）主要是通过反复试验得出的（Rizzone 等，2001；Moro 等，2002；Volkman 等，2002；O'Suilleabhain 等，2003）。由于 DBS 在控制震颤和帕金森氏运动症状方面具有近乎即时的效果，因此，对刺激参数进行这种反复试验非常有效。但是，利用 DBS 技术的新疗法将无法实现这种简便的滴定。刺激的有益作用可能需要数周至数月才能在肌张力障碍和强迫症中体现出来，目前尚不清楚哪种刺激幅度，脉冲持续时间和频率对这些新的治疗方向最有效。因此，DBS 技术的未来发展取决于解决作用机理的基本问题（Montgomery 和 Baker，2000；Dostrovsky 和 Lozano，2002；Vitek，2002；McIntyre 和 Thakor，2002）。

四种通用模式：神经模型，神经记录，神经化学和功能成像已被用来解决 DBS 在中枢神经系统中的作用。已经进行了神经模型实验来解决直接由刺激产生的动作电位的产生（Grill 和 McIntyre，2001；McIntyre 等，印刷中）。在 HFS 期间和之后进行了神经记录实验，以解决神经元活动的变化（Dostrovsky 和 Lozano，2002；Anderson 等，2003；Hashimoto 等，2003）。已经进行了微透析实验以解决神经递质水平的变化（Bruet 等，2001；Windels 等，2000，2003），并且原位杂交组织化学已用于解决由 HFS 诱导的基因表达的变化（Salin 等。

（2002 年）。通过检查刺激引起的皮层活动的变化，已经进行了功能性成像实验，从系统角度研究了 DBS 的影响（Zonenshayn 等，2000）。当单独考虑这些不同方式的结果时，DBS 的作用机理似乎相互排斥（Vitek，2002）。但是，将每种方法的结果一起考虑时，可以发展出对 DBS 效果的更完整的理解，并且每条研究线都可以解决这一难题。

理解 DBS 的作用使研究人员感到悖论，即刺激（传统上认为是激活神经元）可以导致与损害丘脑或基底神经节中的靶标结构相似的治疗结果。反过来，关于 DBS 的作用，存在两种存在争议的一般哲学：（1）DBS 通过抑制或抑制受激核而产生功能性消融；或（2）DBS 导致受激核的激活，该受激核通过网络传播。基于这些基本原理，提出了 4 种一般假设来解释 DBS 的机制。（1）刺激引起的电压门控电流的激活改变，从而阻止了刺激电极附近的神经输出（去极化阻断）（Beurrier 等，2001）。（2）通过激活轴突末端间接调节神经元输出，该轴突末端与刺激电极附近的神经元发生突触连接（突触抑制）（Dostrovsky 等，2000）。（3）由于递质耗竭（突触抑制）导致的神经元输出输出的突触传递失败（Urbanoetal, 2002）。（4）刺激引起的病理网络活动的调节（Montgomery and Baker, 2000）。虽然构成 DBS 的治疗机制很可能代表多种现象的结合（Benabid 等，2002；Vitek, 2002），但本综述的目的是解决这些一般性假设中的哪一项最能解释功能成像的可用数据，神经化学，神经记录和神经建模实验。

2、神经建模揭示了 DBS 的作用

实验技术的局限性以及神经元对细胞外刺激的复杂反应，阻碍了我们对 DBS 影响的理解。神经元与细胞外电场耦合的多室电缆模型的使用提供了机会，在高度受控的环境中研究刺激对神经活动的影响。模拟细胞外刺激的基本原理可以追溯到 McNeal（1976），并已广泛用于研究周围神经刺激（Rattay 和 Aberham, 1993）。最近，研究已经探讨了中枢神经系统内细胞外刺激过程中动作电位启动（API）的生物物理机制，以及刺激参数的变化对激活模式的影响（Rattay, 1999；McIntyre 和 Grill, 1999）。（2000 年，2002 年；Grill 和 McIntyre, 2001 年；McIntyre 等人，）。

为了检查 DBS 的效果，McIntyre 等人结合了 DBS 电极产生的电场的有限元模型和丘脑皮质（TC）中继神经元的多房室电缆模型（图 1A）。当用细胞外电极刺激时，有可能引起对局部细胞的直接和间接作用。直接作用是由于对神经膜的应用，导致沿每个神经过程的去极化和超极化区域（Rattay, 1986；McIntyre and Grill, 1999）。间接作用的发生是由于来自细胞外刺激的传入输入的激活及其随后对局部细胞的突触作用的结果。实验和模型结果表明，传入输入在细胞外刺激过程中具有较低的激活阈值（Baldissera 等，1972；Jankowska 等，1975；Gustafsson 和 Jankowska, 1976；Dostrovsky 等，2000；McIntyre 和 Grill, 2002）。因此，TC 中继神经元的反应是通过树突上抑制性和兴奋性突触电导的分布来确定的，这些树突响应训练中的每种刺激而被激活（McIntyre 等人）。

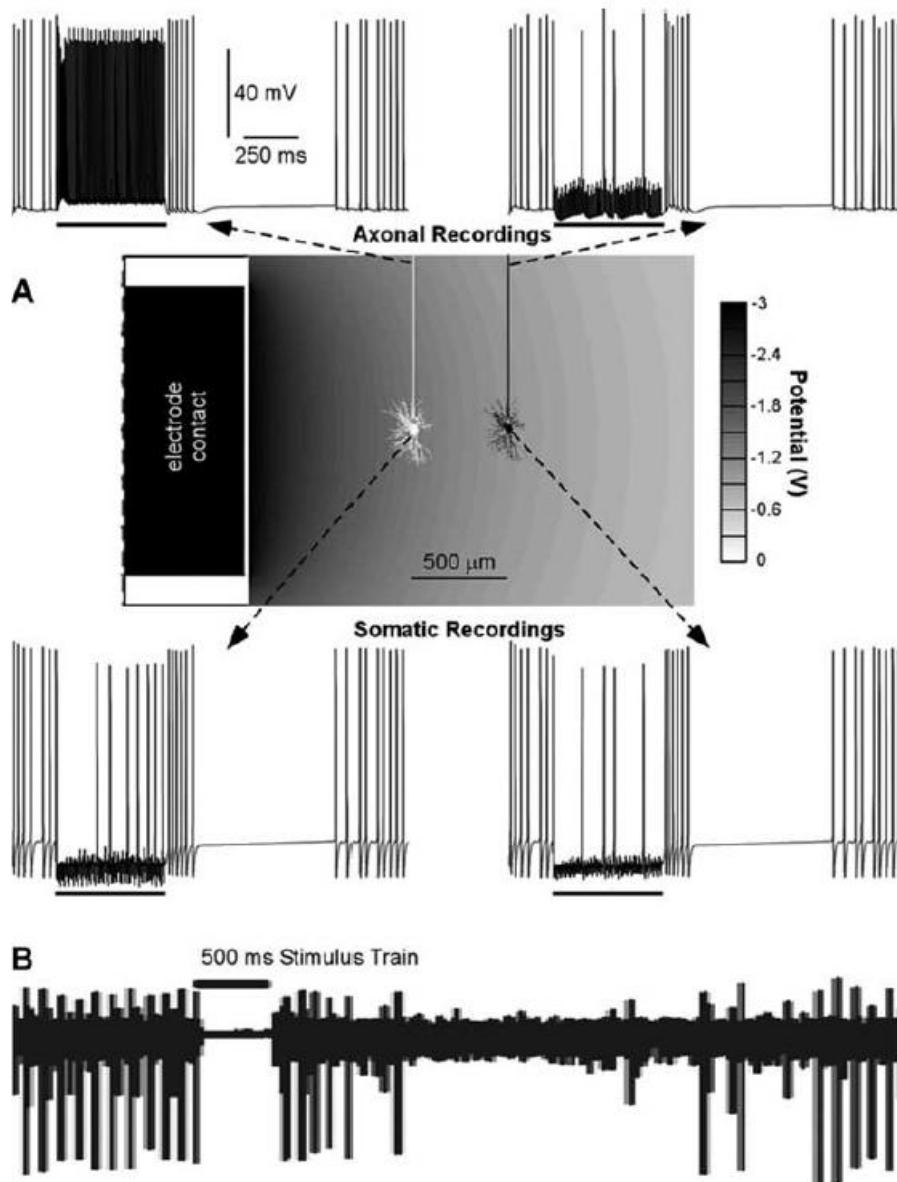


图 1. DBS 对模型丘脑 (TC) 中继神经元的影响。(A) 按比例绘制并叠加在电极模型生成的电势分布上的神经元模型。在 500ms 的 23V 电压, 150ms 的 0.1ms 刺激 (以黑条表示) 之前, 期间和之后, 两个声调活跃的 TC 中继神经元的体细胞和轴突记录。刺激高于阈值以直接激活白色神经元 (距电极中心 1.5mm), 而刺激低于阈值以使黑色神经元直接激活 (距电极中心 2mm)。在刺激训练期间, 两个神经元均接受刺激诱导的跨突触输入。(B) 在术中通过记录电极进行微刺激 (5mA, 100Hz 时的 0.15ms 刺激) 前后丘脑神经元的记录 (Dostrovsky 和 Lozano, 2002)。由 McIntyre 等人修改。

图 1 显示了在 500ms 的“治疗刺激” (3V 阴极刺激, 在 150Hz 下持续时间为 0.1ms) 之前, 期间和之后 TC 中继神经元的体细胞和轴突放电 (张力活动水平为 33Hz) 的示例。刺激高于阈值, 以激活距电极 1.5mm 的白色神经元, 并与刺激频率以一比一的比例产生轴突输出, 而细胞体显示出抑制活性 (图 1A)。

在距离电极 2mm 的黑色神经元中产生刺激输出的阈值低于阈值，并导致在刺激过程中对躯体和轴突的强直活动受到抑制（图 1A）。在这两种情况下，都施加了刺激诱导的突触输入，从而在刺激序列终止后导致了一系列的活动模式。首先是活动的反弹，其后是静止期（650 毫秒），然后是 33Hz 的发射。最近的人类实验记录显示，短时高频刺激训练停止后，丘脑神经元的反应非常相似（Dostrovsky 等人，2002；Dostrovsky 和 Lozano，2002）（图 1B）。

这些结果表明，DBS 在电极周围的局部细胞中产生了复杂的激活和抑制模式。该模型预测，记录在细胞体内的活动不一定代表轴突中产生的尖峰输出，局部细胞向 DBS 的传出输出取决于神经元相对于电极的位置。我们的初步结果还表明，局部细胞对 HFS 的反应相对独立于神经元类型（即 TC 中继神经元，STN 或 GPi 投射神经元或运动神经元）（McIntyre，未发表的观察结果）。反过来，建模数据表明，当使用治疗性刺激参数时，在电极的 0.2mm 范围内的大多数局部细胞将以刺激频率产生传出的输出（McIntyre 等人）。但是，直接激发的亚阈值以下的神经元将表现出其内在发射模式的抑制，该内在发射模式受刺激诱导的跨突触输入调节。

3、神经记录揭示了 DBS 的作用

由于 DBS 和损伤作用之间的现象学相似性，因此逻辑上认为 DBS 可以使受刺激的结构失活似乎是合乎逻辑的。但是，有关 DBS 作用的神经记录文献分为两个相互矛盾的集合，一个表明 DBS 抑制了受激核，而另一个表明 DBS 刺激了受激核。在受激核中进行的体内神经记录显示，在 HFS 期间和之后，活动减少（Benazzouz 等，1995,2000;Boraud 等，1996;Dostrovsky 等，2000;Wu 等，2001;Tai 等）（2003 年）。HFS 影响的体外检查显示出频率依赖性的活性抑制与 DBS 频率依赖性的治疗反应相吻合（Beurrier 等，2001;Kiss 等，2002;Magarinos-Ascone 等，2002;Garcia 等人，2003）。但是，基于 HFS 期间投射神经元的体细胞和轴突解耦的概念，来自受激核的传出靶核的记录可能会提供有关 DBS 作用的最相关的神经记录数据。在传出核中进行的体内记录表明受刺激的核的输出被 DBS 所增加（Anderson 等，2003；Hashimoto 等，2003；Maurice 等，2003）。

桥本等人的工作（2003 年）解决了 STNHFS 对单侧颈动脉内施用神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3 导致帕金森氏症的非人灵长类动物 GPi 和苍白球外部（GPe）神经元活性的影响。6-四氢吡啶（MPTP）。经 MPTP 处理后，猴子出现了稳定的半帕金森病状态，其特征是对侧僵硬和运动迟缓。将按比例缩小版

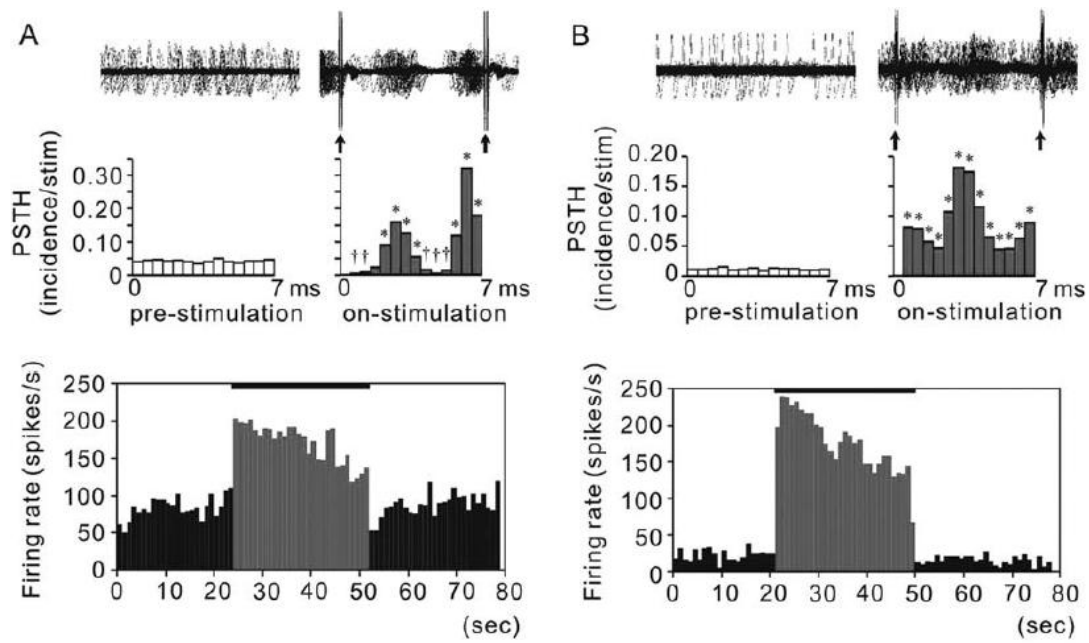


图 2. DBS 期间的神经记录。(A) 在 GPe 细胞中 STN 刺激过程中发生的神经元反应。(B) 在 GPi 细胞中 STN 刺激过程中发生的神经元反应。通过在预刺激周期中以 10ms 的间隔触发并在接通刺激周期中触发刺激脉冲，进行 100 次扫描的信号叠加。从连续的 7ms 时间周期重建周围刺激时间直方图 (PSTH)。基于 PSTH 每 1s 计算一次平均射击率，以说明射击率的时间过程。修改自 Hashimoto 等。(2003)。

本的临床 Medtronic DBS 电极植入 STN 中，并确定刺激参数，以提供最大的治疗益处。

在治疗性 STN 刺激之前，期间和之后，从 GPe 和 GPi 胞外记录神经元活性。STN 的同时刺激和 GPi 和/或 GPe 中的单个单位记录是通过模板减去刺激伪影来实现的 (Hashimoto 等, 2002)。建立刺激时间直方图，并确定平均放电率。结果表明，每个刺激脉冲后在 2.5 - 4.5ms 和 5.5 - 7.0ms 处有短时延激发 (图 2)。这些短时延响应具有刺激参数，可减轻刚性和运动障碍 (双极刺激; 3V; 136Hz)，并导致平均放电速率显著增加并形成更规则的模式神经元活动 (桥本等, 2003)。

桥本等人的实验 (2003 年) 紧密复制了人类使用的 DBS 系统。他们的结果表明，对谷氨酸能性 STN 输出的刺激会产生短时的兴奋性反应，从而在语音上增加平均发射率并改变 GPi 和 GPe 中神经元活动的模式。此外，安德森等人的最新结果。(2003 年)，谁在 GPi 中刺激并记录在非人类灵长类动物的丘脑中，也发现了与激活 GABAergic GPi 输出相一致的结果。他们的结果显示，在 77% 的反应性丘脑细胞中，GPi HFS 期间丘脑放电频率降低。综上所述，这些数据支

持以下假设：DBS 增加受激核的输出，这直接影响输出核中的神经元活动。

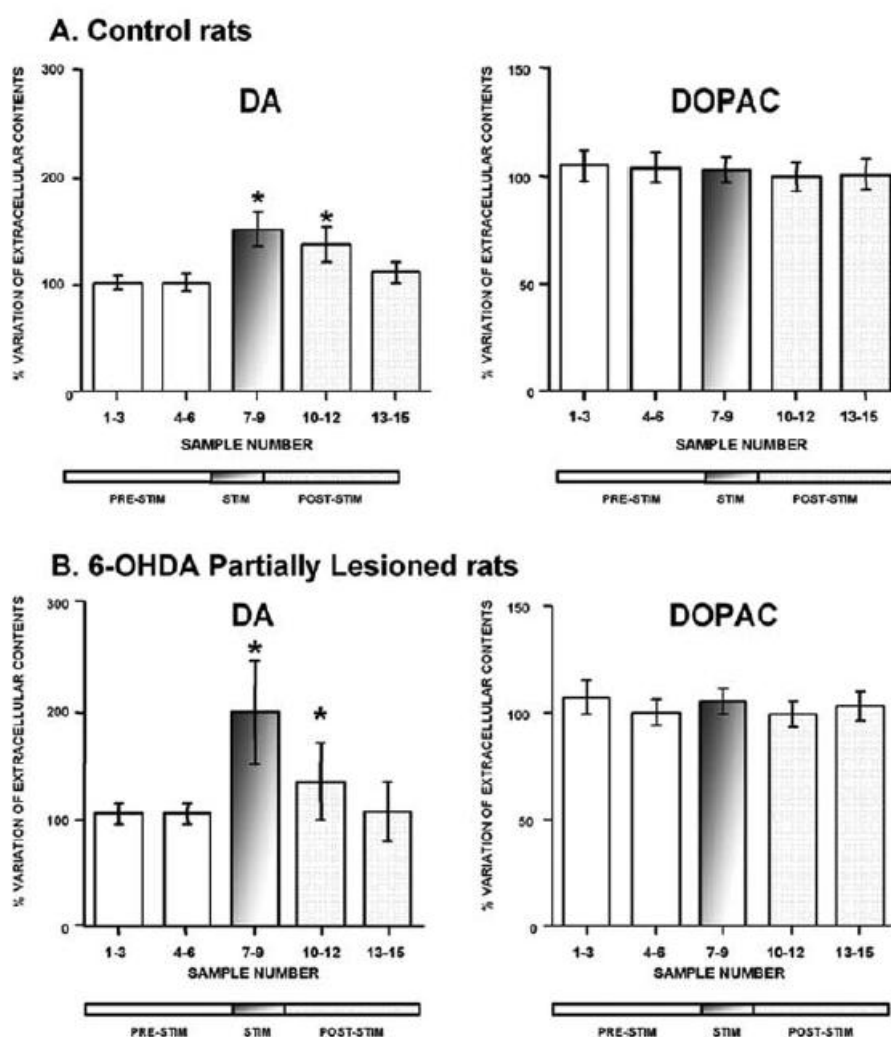


图 3. 在对照(A)或 6-OHDA 部分损伤的大鼠(B)的同侧纹状体中收集到的细胞外 DA 和 DOPAC, 以进行刺激。每隔 20 分钟收集一次透析液馏分。每个条形代表从 12 只对照大鼠或 6 只半帕金森病大鼠计算的连续 3 次透析液的平均值, 以百分比表示。收集刺激前期的分数以确定基础值。*P, 0:05, **P, 0:01。修改自 Bruet 等。(2001)。

4、微透析和基因表达变化揭示 DBS 的作用

体内微透析和原位杂交组织化学最近已用于研究 DBS 的细胞和分子作用。高频刺激有或没有 6-羟基多巴胺诱导的黑质多巴胺 (DA) 神经元病变的大鼠的 STN 已被用于量化基础神经节的 DA, 谷氨酸能和 GABA 能系统的变化。据报道, STNHFS 可以增加完整大鼠和部分损伤了 DA 神经元的大鼠的纹状体 DA 释放和代谢 (Bruet 等, 2001; Meissner 等, 2002, 2003) (图 3)。然而, 对 D2/D3 配体雷克必利的正电子发射断层扫描 (PET) 研究并未提供证据, 表明晚期 PD 患者在有效的 DBS 下纹状体 DA 浓度增加了 (Hilker 等, 2003)。因此, 多巴

胺能活性的调节可能不是 STNHFS 对帕金森氏症症状起作用的主要机制，至少在疾病的晚期阶段，当完整的 DA 神经元的数量可能太少而无法提供临床上相关的纹状体 DA 升高时。

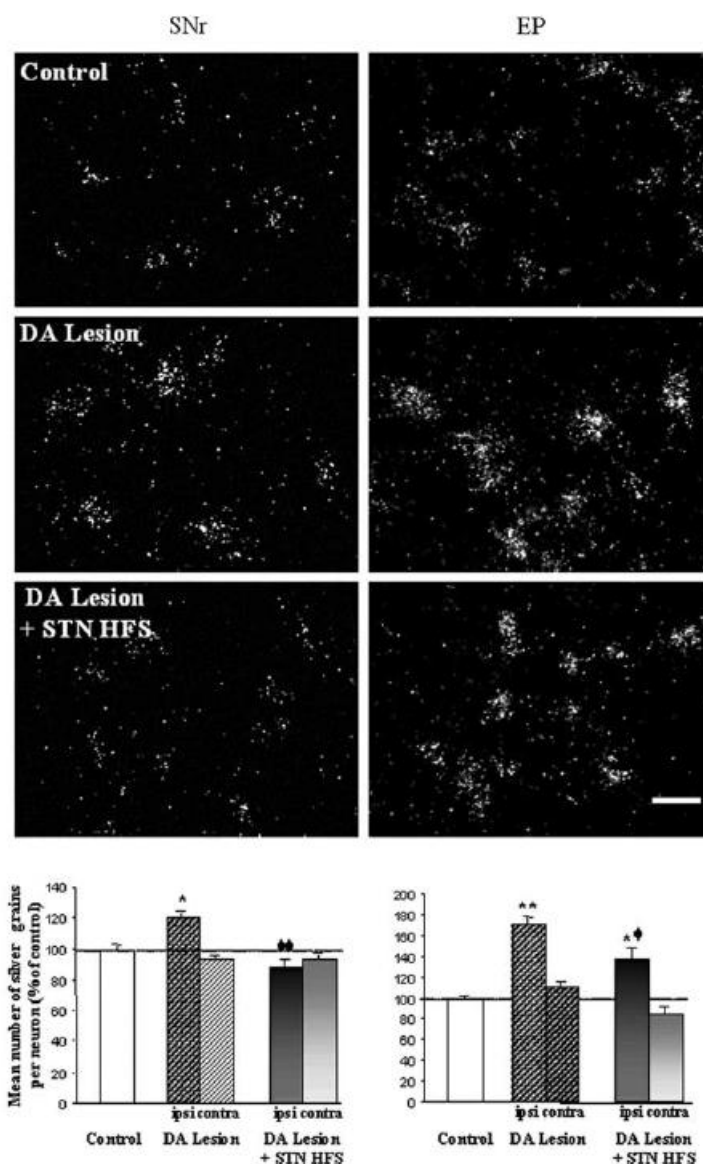


图 4. 暗场显微照片和定量分析，显示了丘脑底核的高频刺激对黑质 (SNr) 和黑质多巴胺神经元的 6-羟基多巴胺神经元 6-羟基多巴胺损伤所诱导的 GAD67mRNA 表达增加的影响。上皮下核 (EP)。显微照片涉及手术同侧。比例尺：50 毫米。从 Salin 等人修改。(2002)。

多巴胺去神经支配的基底神经节改变包括 STN, SNr 和 GPi (或大鼠 EP) 的活性增加，以及 GPe (或大鼠 GP) 的活性降低。如 GAD67mRNA 水平所揭示的，STNHFS 在具有广泛 DA 去神经作用的自由运动大鼠中应用 2h，拮抗 DA 损伤诱导的 SNr 和 EP 活性增加 (Salin 等人, 2002) (图 4)。可以将这些效果与以前的数据进行比较，以前的数据表明，患有丘脑下膜炎的 PD 患者的 SNr 和

GPi 葡萄糖代谢显著降低 (Su 等人, 2001 年), 并且实验性 PD 大鼠和灵长类动物模型中的 STN 病变阻止了 PD 标记物的改变。这些结构中的神经元活性 (Guridi 等, 1996; Delfs 等, 1995)。加上 STN HFS 后 STN 中细胞色素氧化酶亚基 I (神经元代谢活性的标记) 的基因表达降低 (Salin 等, 2002), 这表明 STN 病变和 STN HFS 具有相似的作用。

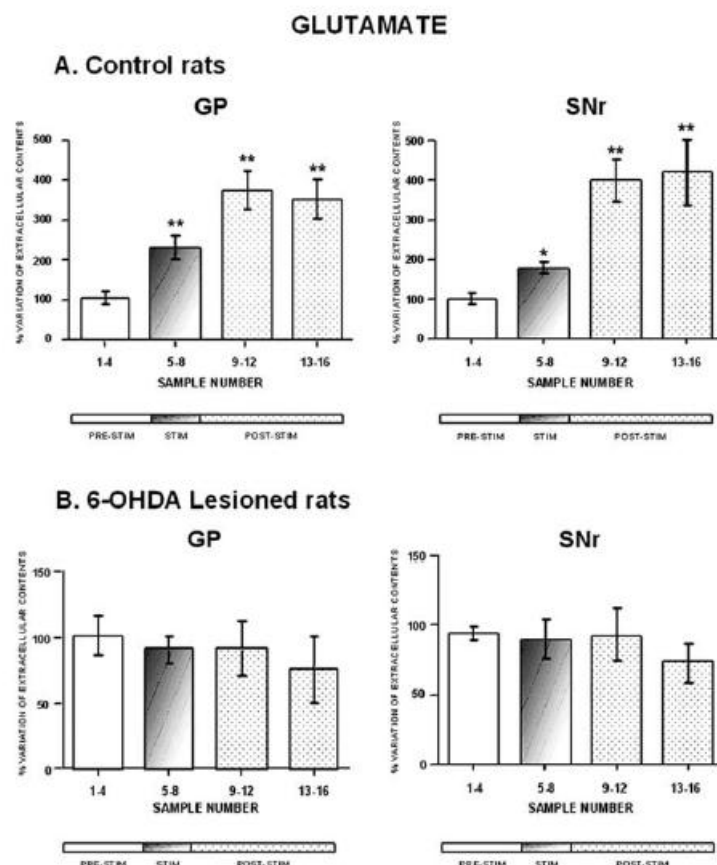


图 5. 在对照组 (A) 或 6-OHDA 完全损伤的大鼠 (B) 中, GP 和 SNr 同侧收集的细胞外谷氨酸以刺激。每隔 15 分钟收集一次透析液馏分。每个条形代表从 12 只对照大鼠或 6 只帕金森氏大鼠计算的连续 4 次透析液的平均值, 以百分比表示。收集刺激前期的分数以确定基础值。

*P, 0:05, **P, 0:01。从 Windels 等人修改。(2000)。

但是, 有几条证据表明, STN 病变与 STNHFS 之间的比较不是特别清楚。首先, STNHFS 不能抵消 DA 病灶介导的 GP 中 GAD67 基因表达的变化 (Salin 等, 2002), 这是 STN 预测的主要目标。其次, 微透析研究表明, 完整大鼠的 STNHFS 会增加 SNr 和 GP 中的细胞外谷氨酸水平 (Windels 等, 2000) (图 5)。这些结果支持了以下假设: STNHFS 增加了 STN 谷氨酸能输出, 符合上述神经建模 (图 1) 和神经记录 (图 2) 的结果。但是, 应注意的是, 胞外谷氨酸的主要来源是胱氨酸-谷氨酸逆转运蛋白释放的非囊状谷氨酸 (Baker 等, 2002), 因此突触释放谷氨酸对 STNHFS 作用的实际贡献仍有待进一步研究。决心。第三,

与 STNHFS 相反，STN 病变会大大减少细胞外谷氨酸（Savasta，未发表的观察结果）。最后，已有证据表明，STNHFS 不会显著改变 DA 损伤引起的 SNr 和 GP 细胞内谷氨酸水平的增加，但选择性地导致 SNr 中 GABA 的水平显著增加（Windels 等，2000；Savasta 等）等（2002）（图 6）。

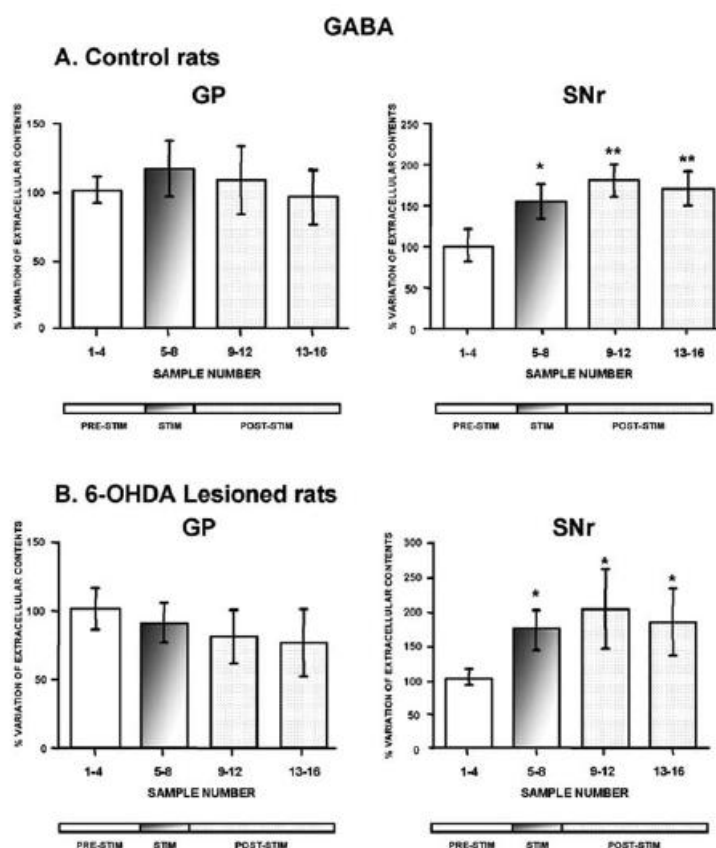


图 6. 在对照组 (A) 或 6-OHDA 完全损伤大鼠 (B) 中，GP 和 SNr 同侧收集到的刺激刺激后的细胞外 GABA。每隔 15 分钟收集一次透析液馏分。每个条形代表从 12 只对照大鼠或 6 只半帕金森氏大鼠计算的连续 4 次透析液的平均值，以百分比表示。收集刺激前期的分数以确定基础值。*P, 0:05, **P, 0:01。从 Windels 等人修改。（2000）。

最近的微透析研究表明，STN HFS 的主要作用可能与细胞外 GABA 水平的选择性升高有关，而不是与谷氨酸介导的机制有关。损伤 GP 会显著降低 SNr 中的细胞外 GABA 水平，从而抑制了完整和多巴胺消耗大鼠中 GABA 刺激引起的增加（Windels 等，2002）。这些数据可以与电生理发现相比较，即 STNHFS 增加了大鼠（Benazzouz 等，1995）和猴中 GPe 神经元（Hashimoto 等，2003）的平均放电速率。Windels 等（2003 年）报道细胞外谷氨酸和 GABA 的变化发生在 60Hz 以上的频率上，这对应于帕金森氏病患者的治疗受益频率范围（Moro 等，2002）。SNr 中细胞外 GABA 的增加与 60 至 350Hz 的刺激频率成正比。然而，这种频率响应曲线不能仅通过激活抑制性苍白顶途径的 GP 中谷氨酸的增加来解释，因为谷氨酸的增加在 130Hz 处最大。这些结果表明，SNr 中对细胞外

GABA 的增加作用还归因于越来越接近 STN 的 GABA 能纤维的募集。因此, DBS 的有效性可能部分取决于接近 STN 的 GABA 能束的激活。总而言之, 对 STNHFS 的影响的神经化学研究表明, 整个基底神经节网络的事件级联复杂, 其中许多事件与 STN 病变产生的结果不一致。

5、功能成像显示的 DBS 的影响

DBS 非常适合功能成像, 因为它会对大脑产生一致且可控的刺激, 从而产生可重复的临床效果。在过去的十年中, 已经进行了几项与 DBS 有关的 PET 研究, 并且最近也使用了功能磁共振成像 (fMRI) (Zonenshayn 等, 2000; Jech 等, 2001)。功能成像的最大好处是, 可以同时从整个大脑同时获取数据, 从而为测量系统水平对实验变化的响应提供了一种手段。我们对功能磁共振成像和 PET 信号的生理基础的理解的进步 (Logothetis 等人, 2001) 提供了关键地解决有或没有刺激的 DBS 患者神经活动变化的机会。

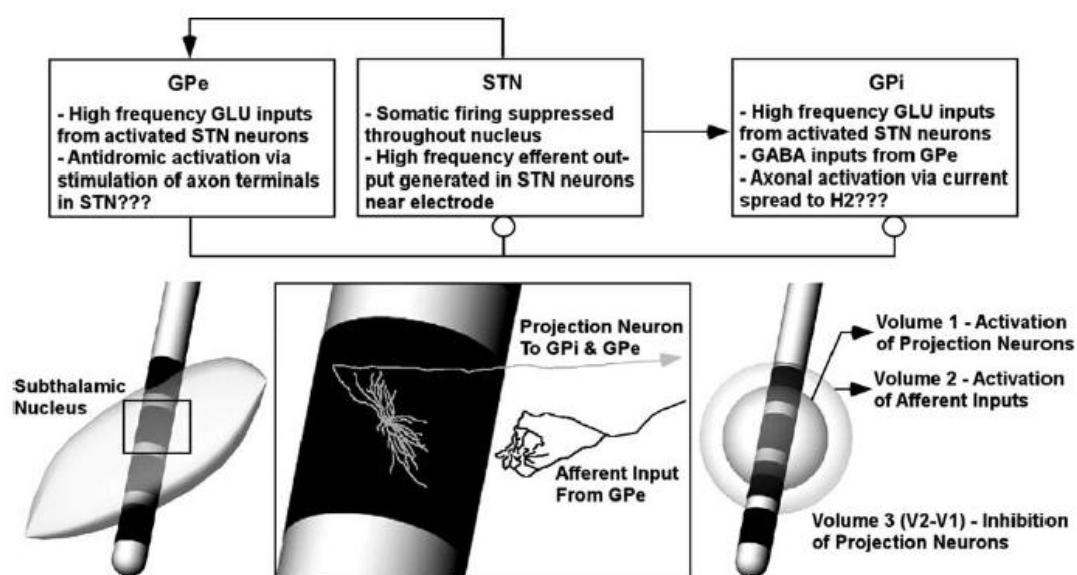


图 7. STNDBS 效果的假设摘要。有关详细信息, 请参见文本。(上) 网络概述在丘脑下核 (STN), 苍白球外部 (GPe) 和苍白球内部 (GPi) 引起的刺激作用。该列表非常简化, 并且并不详尽。(下图) STN 中产生的刺激效果的图形摘要。

有大量的功能成像研究已经解决了 DBS 的影响 (请参见 Zonenshayn 等人, 2000; Carbon 和 Eidelberg, 2002; Ceballos-Baumann, 2003) 的综合评论。但是, 关于丘脑 DBS 对原发性震颤 (ET) 患者的影响的 3 项研究也产生了相似的结果, 为理解 DBS 诱发的网络效应提供了基础性的第一步 (Rezai 等, 1999; Ceballos-Baumann 等)。等人, 2001; Perlmutter 等人, 2002)。对患有 ET 的患者进行研究可提供标准的控制, 因为在静止状态下, 无论开或关, 运动活动都是

相同的。因此，该实验范式在解释有/无治疗刺激时发生的血液动力学变化时避免了静息性震颤的干扰作用。每项研究均发现，在应用治疗刺激参数期间，患者静息时皮质活动增加，这与 DBS 期间丘脑传出的激活相一致。Rezai 等人的功能磁共振成像研究。（1999）发现丘脑，基底神经节和体感皮质的激活。Ceballos-Baumann 等人的 PET 研究。（2001 年）发现运动皮质的增加和前庭皮质的减少，和 Perlmutter 等人的 PET 研究。（2002）发现丘脑和辅助运动区的激活。与上述神经建模，神经记录和神经化学数据相一致，这些功能成像研究表明，DBS 不会简单地阻断受激核，而是会产生传出的输出，并传递给未受激的核。

6、DBS 机制

目前，存在 4 种普遍的假设来解释 DBS 的治疗机制：去极化阻滞（Beurrier 等，2001）。突触抑制（Dostrovsky 等，2000）；突触抑制（Urbanoetal, 2002）；和刺激引起的病理网络活动的破坏（蒙哥马利和贝克，2000 年）。去极化阻滞和突触抑制代表了诱人的假设，可以解释消融的治疗益处与运动障碍治疗的 DBS 之间的相似性。代表受激核中体细胞活动的记录支持这两个假设（Benazzouz 等，1995，2000；Boraud 等，1996；Dostrovsky 等，2000；Bikson 等，2001；Beurrier 等），例如，2001；Kiss 等，2002；Magarino-s-Ascone 等，2002；Lian 等，2003）。但是，去极化阻滞或突触抑制假说的局限性在于它们没有考虑到投射神经元传出轴突的可能独立激活。理论结果表明，在投射神经元的 DBS 期间，躯体活动受到抑制，但高频轴突输出受到抑制（McIntyre 等人，印刷中）。强度持续时间的结果表明，DBS 主要作用于轴突元素（Holsheimer 等，2000a, b；Kiss 等，2003）。并且，在出射核中的体内实验记录显示了 DBS 期间的高频输入（Anderson 等，2003；Hashimoto 等，2003）。因此，虽然突触抑制和/或去极化阻滞可能在体细胞活性的抑制中起作用，但在 DBS 期间投射神经元的功能输出似乎主要不是由这些现象介导的。

HFS 期间体细胞和轴突活动解耦的概念为冲突神经记录结果提供了解决方案，并受到细胞外刺激的两个基本作用的支持。首先，来自细胞外刺激的动作电位启动发生在轴突中（Nowak 和 Bullier, 1998a, b；McIntyre 和 Grill, 1999）。通常，阴极刺激会在电极附近的区域产生膜去极化，而在侧接去极化区域的区域会产生膜超极化。但是，由于树突状乔木的 3D 分支和终止方式，电极附近的体树突状复合物同时显示了去极化和超极化状态（McIntyre 等人，印刷中）。根据神经元相对于电极的方向和位置，通常会通过刺激脉冲使细胞体直接超极化。然而，由于轴突的节间间隔比 DBS 电极产生的空间分布短，因此 Ranvier 的前几个节点通常被刺激脉冲去极化（McIntyre 等人，印刷中）。继而，动作电位引发

发生在轴突中。支持 HFS 期间轴突和细胞体中的活性脱钩的细胞外刺激的第二个作用是反式突触输入的激活。突出到电极周围区域的轴突末端（或传入输入）的激活阈值低于局部细胞直接激活的阈值。总的来说，对细胞体的总体抑制性突触作用可以抑制体细胞放电（Dostrovsky 等，2000）。但是，由于动作电位的起始发生在轴突上，因此，超出阈值的神经元的输出输出可直接由所施加的场激活，而不受跨突触抑制的影响。

那么刺激如何导致电极周围神经元传出的输出模仿消融的治疗效果呢？一种可能是刺激序列激活的神经元由于神经递质的耗竭而无法维持对射出靶的高频作用（突触抑制）（Wang 和 Kaczmarek, 1998; Zucker 和 Regehr, 2002; Urbano 等，2002）。然而，一些体内实验研究表明，发射核中递质释放的增加和发射核中神经元放电的持续变化与 HFS 期间电极周围神经元的激活以及随后对靶标的突触作用相一致（Windels 等，2000, 2003; 2003, Anderson 等，2003; Hashimoto 等，2003）。因此，关于 DBS 机制的唯一通用假设与所有有关 DBS 影响的可用数据一致，是刺激引起的病理网络活动调节。

图 7 显示了 STNDBS 效果的假设摘要。在 STN 内，存在由应用场引起的两个一般激活量。较小的音量 1 表示投射神经元的激活。较大的音量 2 表示传入输入的激活。这两个体积分的差异代表了投射神经元的体积，该阈值可被应用领域直接激活，但被刺激诱导的跨突触输入所抑制。但是，第 2 卷中的大多数投影神经元将显示出体细胞发射的抑制作用，而与它们的传出输出无关。作为 STN 刺激的结果，GPe 和 GPi 将接收高频谷氨酸能输入。大量的 GPe 神经元也有可能通过刺激 STN 中的传入输入而被抗驱激活。另外，在背侧 STN 中有电极时，刺激可能会扩散到柱状筋膜（H2）并激活 GPi 轴突。反过来，STNDBS 应该在神经活动中产生网络范围的变化。但是，尽管 DBS 可能会覆盖病理活动模式，但 DBS 诱导的活动模式并不正常。因此，将 DBS 的作用与明确的治疗机制联系起来仍然是一个悬而未决的问题。尽管如此，尽管消融和 DBS 可获得相似的治疗效果，但它们很可能通过不同的机制达到了其效果。

致谢

这项工作得到了欧洲共同体国家科学研究中心国家卫生研究所（NS-37019）和国家卫生研究所（NS-37019）的资助（批准号 QLK6-1999-02173），第五计划干部技术研究与发计划）以及由 Medtronic Corporation 支持的博士后研究金。

efferent targets due to depletion of neurotransmitter (Synaptic Depression) (Wang and Kaczmarek, 1998; Zucker and Regehr, 2002; Urbano et al., 2002). However, several *in vivo* experimental studies have shown increases in transmitter release and sustained changes in firing of neurons in efferent nuclei consistent with activation of neurons around the electrode and subsequent synaptic action on their target during HFS (Windels et al., 2000, 2003; Anderson et al., 2003; Hashimoto et al., 2003). Therefore, the only general hypothesis on the mechanisms of DBS that is consistent with all of the available data on the effects of DBS is stimulation-induced modulation of pathological network activity.

Fig. 7 shows a hypothetical summary of the effects of STN DBS. Within STN there exist two general volumes of activation induced by the applied field. The smaller volume 1 represents the activation of projection neurons. The larger volume 2 represents the activation of afferent inputs. The difference of these two volumes represents a volume of projection neurons, subthreshold for direct activation by the applied field, suppressed by the stimulation induced trans-synaptic inputs. However, most projection neurons within volume 2 will exhibit suppression of somatic firing independent of their efferent output. As a result of STN stimulation GPe and GPi will receive high-frequency glutamatergic inputs. It is also possible that a large number of GPe neurons will be antidromically activated via stimulation of their afferent inputs in STN. In addition, spread of the stimulation to the lenticular fasciculus (H2) and activation of GPi axons would be likely with electrodes in the dorsal STN. In turn, STN DBS should generate network wide changes in neural activity. However, while DBS may override pathological activity patterns, the activity patterns induced by DBS are not normal. Therefore, it remains an open question to link the effects of DBS with explicit therapeutic mechanisms. Nonetheless, while ablation and DBS result in similar therapeutic outcomes, it is likely that they achieve their results via different mechanisms.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Institute of Health (NS-37019), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Centre National de la Recherche Scientifique, European Community (Grant No. QLK6-1999-02173, Fifth Programme Cadre de Recherche et de Développement Technologique) and a post-doctoral fellowship supported by the Medtronic Corporation.

References

Anderson ME, Postupna N, Ruffo M. Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J Neurophysiol* 2003;89:1150–60.

- Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of *in vivo* nonsynaptic glutamate. *J Neurosci* 2002; 22:9134–41.
- Baldissera F, Lundberg A, Udo M. Stimulation of pre- and postsynaptic elements in the red nucleus. *Exp Brain Res* 1972;15:151–67.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344–6.
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337:403–6.
- Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996;84:203–14.
- Benabid AL, Benazzouz A, Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):S73–4.
- Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL. Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 1995;189:77–80.
- Benazzouz A, Gao DM, Ni ZG, Piallat B, Bouali-Benazzouz R, Benabid AL. Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 2000;99: 289–95.
- Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C. High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *J Neurophysiol* 2001;85:1351–6.
- Bikson M, Lian J, Hahn PJ, Stacey WC, Sciortino C, Durand DM. Suppression of epileptiform activity by high-frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices. *J Physiol* 2001;531:181–91.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C. High-frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPi) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPi neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett* 1996;215:17–20.
- Bruet N, Windels F, Bertrand A, Feuerstein C, Poupard A, Savasta M. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases the extracellular contents of striatal dopamine in normal and partially dopaminergic denervated rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60: 15–24.
- Carbon M, Eidelberg D. Modulation of regional brain function by deep brain stimulation: studies with positron emission tomography. *Curr Opin Neurol* 2002;15:451–5.
- Ceballos-Baumann AO. Functional imaging in Parkinson's disease: activation studies with PET, fMRI and SPECT. *J Neurol* 2003; 250(Suppl 1):15–23.
- Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Fogel W, Alesch F, Bartenstein P, Conrad B, Diederich N, von Falkenhayn I, Moringlane JR, Schwaiger M, Tronnier VM. Thalamic stimulation for essential tremor activates motor and deactivates vestibular cortex. *Neurology* 2001;56: 1347–54.
- Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000;355:2220–1.
- Delfs JM, Ciaramitaro VM, Parry TJ, Chesselet MF. Subthalamic nucleus lesions: widespread effects on changes in gene expression induced by nigrostriatal dopamine depletion in rats. *J Neurosci* 1995;15: 6562–75.
- Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):63–8.
- Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM. Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 2000;84:570–4.

- Dostrovsky JO, Patra S, Hutchison WD, Palter VN, Filali M, Lozano AM. Effects of stimulation in human thalamus on activity of nearby thalamic neurons. *Soc Neurosci Abstr* 2002;6214.
- Gabriels LA, Cosyns PR, Meyerson BA, Andreevitch S, Sunaert SG, Maes AF, Dupont PJ, Gybels JM, Gielen F, Demeulemeester HG. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52:1263–74.
- Garcia L, Audin J, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity. *J Neurosci* 2003;23:8743–51.
- Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. *Neurol Res* 2000;22:247–58.
- Grill WM, McIntyre CC. Extracellular excitation of central neurons: implications for the mechanisms of deep brain stimulation. *Thalamus Rel Syst* 2001;1:269–77.
- Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, Vila M, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch E, Obeso JA. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996;119:1717–27.
- Gustafsson B, Jankowska E. Direct and indirect activation of nerve cells by electrical pulses applied extracellularly. *J Physiol* 1976;258:33–61.
- Hashimoto T, Elder CM, Vitek JL. A template subtraction method for stimulus artifact removal in high-frequency deep brain stimulation. *J Neurosci Methods* 2002;113:181–6.
- Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003;23:1916–23.
- Hilker R, Voges J, Ghaemi M, Lehrke R, Rudolf J, Koulousakis A, Herholz K, Wienhard K, Strum V, Heiss WD. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Mov Disord* 2003;18:41–8.
- Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM. Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:603–8.
- Holsheimer J, Demeulemeester H, Nuttin B, de Sutter P. Identification of the target neuronal elements in electrical deep brain stimulation. *Eur J Neurosci* 2000a;12:4573–7.
- Holsheimer J, Dijkstra EA, Demeulemeester H, Nuttin B. Chronaxie calculated from current-duration and voltage-duration data. *J Neurosci Methods* 2000b;97:45–50.
- Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. The mode of activation of pyramidal tract cells by intracortical stimuli. *J Physiol* 1975;249:617–36.
- Jech R, Urgosik D, Tintera J, Nebuzelsky A, Krasensky J, Liscak R, Roth J, Ruzicka E. Functional magnetic resonance imaging during deep brain stimulation: a pilot study in 4 patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:1126–32.
- Kiss ZH, Mooney DM, Renaud L, Hu B. Neuronal response to local electrical stimulation in rat thalamus: physiological implications for mechanisms of deep brain stimulation. *Neuroscience* 2002;113:137–43.
- Kiss ZH, Anderson T, Hansen T, Kirstein D, Suchowersky O, Hu B. Neural substrates of microstimulation-evoked tingling: a chronaxic study in human somatosensory thalamus. *Eur J Neurosci* 2003;18:728–32.
- Lian J, Bikson M, Sciortino C, Stacey WC, Durand DM. Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. *J Physiol* 2003;547:427–34.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150–7.
- Magarinos-Ascone C, Pazo JH, Macadar O, Buno W. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease. *Neuroscience* 2002;115:1109–17.
- Maurice N, Thierry AM, Glowinski J, Deniau JM. Spontaneous and evoked activity of substantia nigra pars reticulata neurons during high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2003;23:9929–36.
- McIntyre CC, Grill WM. Excitation of central nervous system neurons by nonuniform electric fields. *Biophys J* 1999;76:878–88.
- McIntyre CC, Grill WM. Selective microstimulation of central nervous system neurons. *Ann Biomed Eng* 2000;28:219–33.
- McIntyre CC, Grill WM. Extracellular stimulation of central neurons: influence of stimulus waveform and frequency on neuronal output. *J Neurophysiol* 2002;88:1592–604.
- McIntyre CC, Thakor NV. Uncovering the mechanisms of deep brain stimulation for Parkinson's disease through functional imaging, neural recording, and neural modeling. *Crit Rev Biomed Eng* 2002;30:249–81.
- McIntyre CC, Grill WM, Sherman DL, Thakor NV. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 2004;91:in press.
- McNeal DR. Analysis of a model for excitation of myelinated nerve. *IEEE Trans Biomed Eng* 1976;23:329–37.
- Meissner W, Harnack D, Paul G, Reum T, Sohr R, Morgenstern R, Kupsch A. Deep brain stimulation of subthalamic neurons increases striatal dopamine metabolism and induces contralateral circling in freely moving 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neurosci Lett* 2002;328:105–8.
- Meissner W, Harnack D, Reese R, Paul G, Reum T, Ansorge M, Kusserow H, Winter C, Morgenstern R, Kupsch A. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus enhances striatal dopamine release and metabolism in rats. *J Neurochem* 2003;85:601–9.
- Montgomery EB, Baker KB. Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurol Res* 2000;22:259–66.
- Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002;59:706–13.
- Nowak LG, Bullier J. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp Brain Res* 1998a;118:477–88.
- Nowak LG, Bullier J. Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Exp Brain Res* 1998b;118:489–500.
- O'Suilleabhain PE, Frawley W, Giller C, Dewey RB. Tremor response to polarity, voltage, pulsewidth and frequency of thalamic stimulation. *Neurology* 2003;60:786–90.
- Obeso JA, Olanow CW, Rodriguez-Oroz MC, Krack P, Kumar R, Lang AE. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956–63.
- Perlmutter JS, Mink JW, Bastian AJ, Zackowski K, Hershey T, Miyawaki E, Koller W, Videen TO. Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus. *Neurology* 2002;58:1388–94.
- Rattay F. Analysis of models for external stimulation of axons. *IEEE Trans Biomed Eng* 1986;33:974–7.
- Rattay F. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience* 1999;89:335–46.
- Rattay F, Aberham M. Modeling axon membranes for functional electrical stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1993;40:1201–9.
- Rezaei AR, Lozano AM, Crawley AP, Joy ML, Davis KD, Kwan CL, Dostrovsky JO, Tasker RR, Mikulis DJ. Thalamic stimulation and functional magnetic resonance imaging: localization of cortical and subcortical activation with implanted electrodes. Technical note. *J Neurosurg* 1999;90:583–90.
- Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:215–9.
- Salin P, Manrique C, Forni C, Kerkerian-Le Goff L. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus selectively reverses dopamine denervation-induced cellular defects in the output structures of the basal ganglia in the rat. *J Neurosci* 2002;15:5137–48.
- Savasta M, Windels F, Bruet N, Bertrand A, Poupard A. Neurochemical modifications induced by high-frequency stimulation of subthalamic

- nucleus in rats. In: Nicholsson L, editor. *The basal ganglia*, VII. Kluwer; 2002. p. 581–90.
- Su PC, Ma Y, Fukuda M, Mentis MJ, Tseng HM, Yen RF, Liu HM, Moeller JR, Eidelberg D. Metabolic changes following subthalamotomy for advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2001;50:514–20.
- Tai CH, Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C, Benazzouz A. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridges neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata. *FASEB J* 2003;17:1820–30.
- Urbano FJ, Leznik E, Llinas RR. Cortical activation patterns evoked by afferent axons stimuli at different frequencies: an in vitro voltage-sensitive dye imaging study. *Thalamus Rel Syst* 2002;1:371–8.
- Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):69–72.
- Volkman J, Herzog J, Kopper F, Deuschl G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 3):181–7.
- Wang LY, Kaczmarek LK. High-frequency firing helps replenish the readily releasable pool of synaptic vesicles. *Nature* 1998;394:384–8.
- Windels F, Bruet N, Poupard A, Urbain N, Chouvet G, Feuerstein C, Savasta M. Effects of high-frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *Eur J Neurosci* 2000;12:4141–6.
- Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M. Possible role of GABA in the therapeutic efficacy of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a microdialysis study in rats. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 5):207.
- Windels F, Bruet N, Poupard A, Feuerstein C, Bertrand A, Savasta M. Influence of the frequency parameter on extracellular glutamate and gamma-aminobutyric acid in substantia nigra and globus pallidus during electrical stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosci Res* 2003;72:259–67.
- Wu YR, Levy R, Ashby P, Tasker RR, Dostrovsky JO. Does stimulation of the GPi control dyskinesia by activating inhibitory axons? *Mov Disord* 2001;16:208–16.
- Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C, Nandi D, Stein J, Scott R, Aziz T. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 2003;18:436–42.
- Zonenshayn M, Mogilner AY, Rezaei AR. Neurostimulation and functional brain imaging. *Neurol Res* 2000;22:318–25.
- Zucker RS, Regehr WG. Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 2002;64:355–405.